Aus dem Pathologischen Institut des Klinikum Westend
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. V. Becker

Beobachtungen zur Lokalisation persorbierter Kartoffelstärkekörner in der Leberstrombahn

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Gaebel
aus Braunschweig

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552709_0005

Aus dem Pathologischen Institut des Klinikum Westend
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. V. Becker

Beobachtungen zur Lokalisation persorbierter Kartoffelstärkekörner in der Leberstrombahn

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Gaebel

aus Braunschweig

Referent: Professor Dr. med. G. Volkheimer

Korreferent: Professor Dr. med. W. Maßhoff

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 25.6.1973

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.0	Einleitung	1
2.0	Literaturübersicht	2
3.0	Aufgabenstellung	6
3.1	Material	7
3.11	Versuchstiere	
3.12	Modellkörper	
3.2	Methodik	9
3.21	Vorversuche	
3.22	Hauptversuche	11
3.3	Versuchsergebnisse	12
3.301	Versuchsgruppe 0 (Kontrolltiere)	16
3.302	Versuchsgruppe I	17
3.303	Versuchsgruppe II	22
3.304	Versuchsgruppe III	23
3.305	Versuchsgruppe IV	24
3.306	Versuchsgruppe V	26
3.307	Versuchsgruppe VI	28
3.308	Versuchsgruppe VII	30
3.309	Versuchsgruppe VIII	31
3.310	Versuchsgruppe IX	31
3.311	Versuchsgruppe X	32
3.312	Versuchsgruppe XI	33
3.313	Versuchsgruppe XII	34
3.314	Versuchsgruppe XIII	38
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	40
4.0	Diskussion	44
5.0	Zusammenfassung	52
6.0	Literaturverzeichnis	53

1.0 Einleitung

Histologisches Substrat der Absorption von Substanzen aus dem Verdauungstrakt ist die Saumzelle des Dünndarmepithels, der Enterocyt. Verantwortliche Mechanismen sind Diffusion, aktiver Transport und Cytopempsis (42). Die Größenordnung absorptiv aufgenommener Substanzen reicht vom molekularen bis zum Angström-Bereich.

Außerdem ist aber regelmäßig ein Übertritt größenordnungsmäßig im Mikronbereich liegender Nahrungspartikel in den Organismus zu beobachten. Ein transcellulärer Transport ist hierfür auszuschließen (40).

2.0 Literaturübersicht

Zum Problem des Übertritts fester, ungelöster Nahrungspartikel aus dem Darmtrakt in den Organismus berichtete erstmalig H e r b s t 1844 (17). Er hatte einem Hund transösophageal eine Stärkesuspension verabreicht und 3 Stunden später Stärkekörner in Blut und Chylus nachgewiesen.

O e s t e r l e n (27), E b e r h a r d (12), D o n d e r s (11) sowie M a r f e l s u. M o l e s c h o t t (25) konnten zwischen 1846 und 1854 in variierten Versuchsanordnungen die Beobachtung von H e r b s t bestätigen.

1906 beobachtete Rahel H i r s c h (18) tierexperimentell und an Versuchspersonen nach oraler Applikation von Kartoffel- und Weizenstärkesuspensionen unveränderte Stärkekörner im Blut und im Harn. Erstmals wurde damit die Ausscheidung ungelöster Nahrungspartikel aus der Blutbahn über die Nieren aufgezeigt. V e r z á r

(39) bestätigte diese Ergebnisse 1911 in Selbstversuchen und im Tierexperiment. In histologischen Schnitten von Leber und Niere fand er Stärkekörner im Lumen kleinster Gefäße. Den Übertrittsmechanismus vom Darm in den Organismus stellte sich V e r z á r so vor, daß "die ovalen, harten Stärkekörner, die den Darm füllen, durch peristaltische Bewegungen auf das Epithel gepreßt und entweder durch die Fettsubstanz zwischen den Epithelzellen oder durch einen kleinen zufälligen Epitheldefekt durchschneiden und so in das interstitielle Gewebe oder in eine Blutcapillare gelangen" (39).

Diese Ergebnisse, denen V e r z á r eine "nicht geringe allgemeine biologische Bedeutung" beimaß, wurden vor einigen Jahren erneut bestätigt (40). Mit Stärkekörnern als Modellkörper gelang es, den Durchtrittsmechanismus an der Darmwand zu rekonstruieren. Im histologischen Präparat ließen sich Stärkekörner zwischen den Epithelzellen und in der subepithelialen Region der Mukosa nachweisen. Durch Entnahme verschiedener Abschnitte

des Digestionstrakts wurde erkennbar, daß ein Durchtritt überall dort möglich ist, wo das Epithel einschichtig ist, also zwischen Magen und Rectum. Immigrationsorte sind vorrangig die Desquamationszonen des Epithels. Dieser paracelluläre Übertritt großkorpuskulärer Partikel mit Durchmessern bis 120 (150) µ aus dem Verdauungstrakt in den Organismus wird Persorption genannt (40).

Anfänglich wurde das Einschleusen der Modellkörper in die Blutbahn auf chylösem Wege beobachtet. Nur in den mesenterialen Lymphgefäßen stärkehaltiger Darmsegmente fanden sich Modellkörper. Später konnte durch vergleichendes quantitatives Auszählen im Aorten- und Mesenterialvenenblut auch ein primär portaler Abtransport gesichert werden (Abb.1):

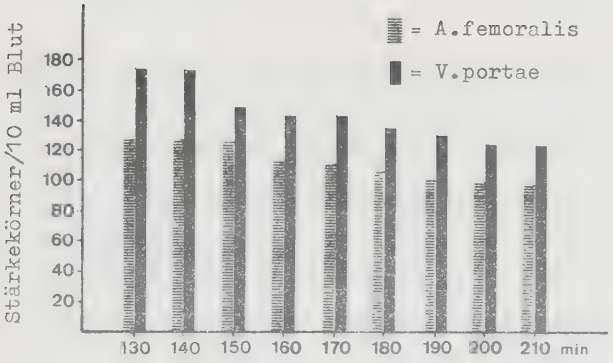

Abb.1 Anzahl der Stärkekörner in je 10 ml Blut aus A.femoralis und V.portae mittelschwerer Hunde nach Verfüttern von 250 g Kartoffelstärke (40).

Je nach dem Weg des primären Abtransports über den Ductus thoracicus oder die V.portae erreichen die persorbierten Partikel als erstes Kapillargebiet die Lunge bzw. die Leber. Im peripheren Blut wurden maximale Partikelkonzentrationen nach 10 - 12 und 90 - 120 Minuten beobachtet (40). Einer der verantwortlichen Faktoren für die Konzentrationsschwankungen in der Peripherie ist das Verhalten der Partikel in den genannten Kapillargebieten.

3.0 Aufgabenstellung

Aufgabe dieser Arbeit war es, persorbierte embolisierungsfähige Partikel in der Rattenleber quantitativ nachzuweisen. Anhand der Lokalisation solcher großkorpuskulären Partikel im Gewebe sollte die Passierbarkeit der Leberstrombahn untersucht werden. Zugleich waren Beobachtungen über etwaige Gewebsreaktionen und Eliminationsvorgänge anzustellen.

3.1 Material

3.11 Versuchstiere: Für die Untersuchungen wurden männliche und weibliche R a t t e n der Species Rattus norvegicus var. alba mit Gewichten zwischen 250 und 300 g verwendet.

3.12 Modellkörper: Als Modellkörper dienten Stärkekörner von Solanum tuberosum L. (K a r t o f f e l s t ä r k e). Die Korngröße liegt zwischen 5 und 110 µ mit folgender prozentualen Verteilung (Abb.2) und Gruppierung (40):

"klein"	< 15 µ	22%
"mittel"	15 - 30 µ	51%
"groß"	> 30 µ	27%

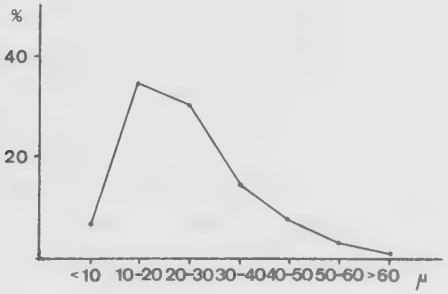

Abb.2 Prozentuale Korngrößenverteilung von Kartoffelstärke (40).

Der Vorzug der Stärkekörner gegenüber anderen Modellkörpern ist die aufgrund ihrer anisotropen Struktur einfache Identifizierbarkeit mit Hilfe der Polarisationsmikroskopie. Kartoffelstärkekörner zeigen im polarisierten Licht ein ausgeprägtes schwarzes Polarisationskreuz auf hell leuchtendem Grund. Der Kreuzungspunkt der Balken liegt bei den Kleinkörnern zentrisch, bei den Großkörnern exzentrisch. Durch zusätzliche Zwischenschaltung eines Gipskompensators Rot I.Ordnung läßt sich die Identifizierbarkeit einer Stärkeart verbessern (35).

3.2 Methodik

Es wurde eine Kartoffelstärkesuspension hergestellt (15 g Kartoffelstärke auf 50 ml kaltes Wasser). Von dieser Suspension wurden jedem Tier mit einer Schlundsonde 1,5 ml, entsprechend $5{,}4 \times 10^6$ Kartoffelstärkekörnern, in den Ösophagus appliziert. Die Tiere waren vorher für 3 Tage unter Nahrungskarenz gehalten worden.

In unterschiedlichen Zeitabständen nach der Stärkeapplikation wurden die Tiere durch Dekapitation getötet. Die Bauchhöhle wurde durch einen Mittelschnitt eröffnet und der Lobus dexter lateralis (20) der Leber entnommen. Nach histologischer Aufarbeitung wurden pro Präparat 200 Serienschnitte angefertigt und gefärbt. Polarisationsmikroskopisch wurden die Schnitte nach Stärkekörnern durchsucht. Hierbei ermöglichte das Serienschnittverfahren, mehrfach geschnittene Stärkekörner zu erkennen und bei der quantitativen Auswertung nur einmal zu berücksichtigen. Ein Teil der Schnitte wurde mikrophotographisch dokumentiert.

Um Verunreinigungen des Untersuchungsgutes durch verschleppte Modellkörper zu vermeiden, wurde die Stärkesuspension von Hilfspersonen verabreicht. Das Sektionsbesteck wurde ausgekocht, um die polarisationsoptischen Eigenschaften etwa anhaftender Stärkekörner durch Quellung auszuschalten (35). Kontrollversuche gaben Aufschluß über die Effektivität dieser Bemühungen.

3.21 Vorversuche: Im Mittelpunkt der Vorversuche stand die Wahl einer geeigneten histologischen Technik (34). Zu ermitteln waren insbesondere die optimale Fixierdauer, Schnittdicke der Präparate sowie Färbezeit.

Die nach 3.2 vorbehandelten Tiere wurden nach 60 Minuten getötet. Das entnommene Lebergewebe wurde in Bouin'scher Lösung wahlweise 12, 24, 36 und 48 Stunden fixiert. Nach Auswaschen in 70%igem Alkohol wurde in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und gehärtet. Über ein Methylbenzoat-Benzol-Intermedium wurde in Paraffin eingebettet und ausgeblockt. Die Dicke der Serienschnitte wurde zwischen 6, 8, 10 und 15 µ variiert. An-

schließend unterschiedlich lange Hämatoxylin-Eosin-Färbung.
Die 36 Stunden fixierten Präparate zeigten die besten Ergebnisse. Das Gewebe war seltener gespalten oder zusammengeschoben, die Stärkekörner beim Schneiden seltener aus dem Gewebe gerissen. Die Lokalisation der Stärkekörner war bei 8 µ Schnittdicke am besten zu beurteilen. Eine schwache H.-E.-Färbung war für die Polarisationsmikroskopie und Mikrophotographie erleichternd.

3.22 Hauptversuche: Die Tiere wurden in 13 Versuchsgruppen zu je 5 Tieren und eine Kontrollgruppe zu 13 Tieren eingeteilt. Die 65 Tiere der Versuchsgruppen erhielten die Stärkesuspension in beschriebener Weise. Die 13 Tiere der Kontrollgruppe blieben weiterhin unter Nahrungskarenz.
2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 30, 60 und 90 Minuten nach Applikation der Stärkesuspension wurden die Tiere jeweils einer Versuchsgruppe und zusätzlich ein Kontrolltier durch Dekapitation getötet.

3.3 Versuchsergebnisse

In 200 Serienschnitten pro Versuchstier wurden die Kartoffelstärkekörner insgesamt ausgezählt. Der Mittelwert jeder Versuchsgruppe (5 Tiere) wurde bestimmt. Bei einer Schnittfläche von ca. 50 mm^2 und einer Schnittdicke von 8 µ entspricht dieser Wert der mittleren Anzahl von Stärkekörnern in 80 mm^3 Leberrandgewebe des Lobus dexter lateralis.

Zur Topographie im Lebergewebe vorhandener Kartoffelstärkekörner wurden folgende Leberstrukturen unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Rattenleber herangezogen (Abb.3):

1. Die unter dem peritonealen Überzug liegende bindegewebige Glisson'sche Kapsel (Tunica fibrosa). Sie ist nur spärlichst entwickelt (23); entsprechendes gilt für
2. das periportale Bindegewebe (Capsula fibrosa perivascularis). Es begleitet (außer Nerven und Lymphgefäßen) immer als Trias:
   a. Gallengänge (Ductuli interlobulares) - die Ratte besitzt im übrigen keine Gallen-

blase -,

b. Äste der A.hepatica (Aa.interlobulares). Ihre terminalen Aufzweigungen enden an der Peripherie des Zentralvenenläppchens (15, 16, vgl. aber 1, 14). Noch im Periportalfeld anastomosieren sie mit den

c. Ästen der V.portae (Vv.interlobulares). Ihre Aufzweigungen in Leitungsvenen (ø>200 µ), Verteilungsvenen (ø<200 µ) und deren terminale Äste (14, 16) geben sämtlich Zugangsvenen (Venulae afferentes) ab (16, 32, vgl. aber 14), die sich jenseits der von Leberzellen gebildeten Lamina limitans in die

3. Sinusoide aufzweigen. Diese verlaufen wie ein Labyrinth in den von Leberzellplatten gebildeten Lakunen (14). Die Sinusendothelzellen[x)] sind in Form und Größe variabel, meistens flach oder rund. Sternformen sind eher

x) Entsprechend der weder morphologisch noch funktionell eindeutigen Unterscheidbarkeit dieser Zellen von den v.Kupffer'schen Sternzellen bezeichnet sie A t e r m a n (3) schlicht als "lining cells".

selten. Der meist in Einzahl vorhandene Kern ist entsprechend seiner wechselnden Größe von mehr oder weniger Cytoplasma umgeben; er ist flach, spindelförmig, oval oder rund und entweder fein strukturiert oder homogen dunkel gefärbt (3).- An der Peripherie des Zentralvenenläppchens eng und anastomosenreich, streben die Sinusoide dessen Zentrum radial zu und erweitern sich (16, 28). Ihr Durchmesser liegt bei 12,3 ± 3,5 µ (38). Vom Leberhilus bis zur Peripherie verbinden sie in jeder Verzweigungshöhe (8, 16, vgl. aber 14) die zuführenden Gefäße des Periportalfeldes direkt mit den

4. abführenden Lebervenen. Anders als beim Menschen erhalten auch die größten Äste (ø bis 600 µ) Zufluß von Sinusoiden, liegen also zentrilobulär im Zentralvenenläppchen (16). Es sind zu unterscheiden (16, 29):

   a."intralobulär"

      1. Zentralvenen ("primary central veins") als kleinste Aufzweigungen,
      2. Sammelvenen ("Zentralvenen höherer

Ordnung") als Zusammenfluß mehrerer Zentralvenen;

b."extralobulär"

3. größere intrahepatische Lebervenen, gekennzeichnet durch eine dickere Wand und das Fehlen sinusoidaler Zuflüsse.

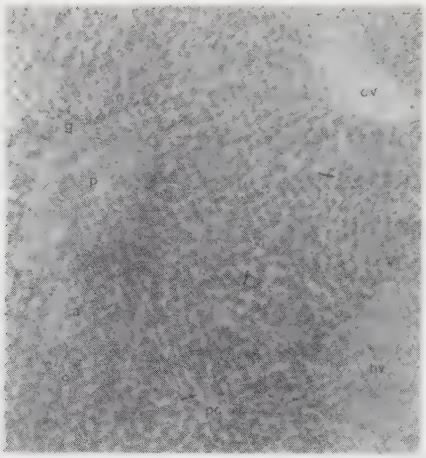

Abb.3 Rattenleber. Übersichtsvergrößerung.

a = A.interlobularis
g = Ductus interlobularis
p = V.interlobularis
→ = Sinusoide
pc = Zentralvene
cv = Sammelvene
hv = größere intrahepatische Lebervene

(94,5 x)

3.301 Versuchsgruppe 0 (Kontrolltiere)

Die Tiere dieser Gruppe hatten keine Stärkesuspension erhalten. In keinem Fall konnten in der Leber Kartoffelstärkekörner nachgewiesen werden.

3.302 Versuchsgruppe I

2 min nach intraösophagealer Applikation der Stärkesuspension finden sich in 80 mm^3 des Lobus dexter lat. 107 Kartoffelstärkekörner (Abb.19). Es sind überwiegend kleine, vereinzelt mittlere Korngrößen vertreten (Tab.1).

Lokalisation:

1. vereinzelt in einem Sinusoid direkt unter der Glisson'schen Kapsel,
2. vereinzelt in einer V.interlobularis bzw. paraportal in einem Sinusoid (Abb.4); nie in der A.interlobularis, nie in den Gallengängen,
3. überwiegend in den Sinusoiden von der Läppchenperipherie bis zu dessen Zentrum, ohne zu embolisieren (Abb.5u.6); vereinzelt sind im Sinusoidlumen oder wandständig in unmittelbarer Nähe der Stärkekörner ein oder zwei Zellen zu beobachten (Abb.8) - diese sind zumeist oval, cytoplasmaarm, und besitzen einen ovalen, spindel- oder keilförmigen Kern;
4. vereinzelt in einer Zentralvene (Abb.7) bzw. Sammelvene.

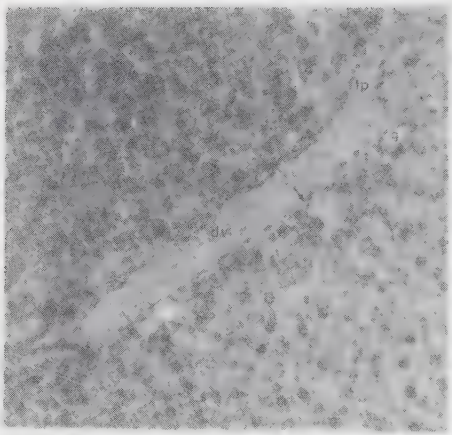

Abb.4 2 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. Kartoffelstärkekorn (ø ca.14 µ) in einem paraportalen Sinusoid.

dv = Verteilungsvene
tp = terminaler Portalvenenast
→ = Venula afferens
g = Gallengang

(240 x)

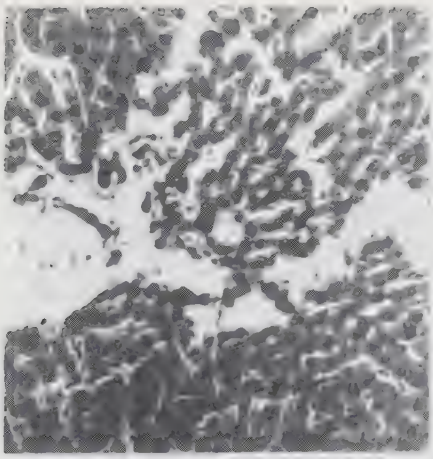

Abb.5 2 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. → Kartoffelstärkekorn (ø ca.16 µ) in einem orthogonal getroffenen Sinusoid.
cv = Sammelvene im Anschnitt
(240 x), sehr schwach polarisiert

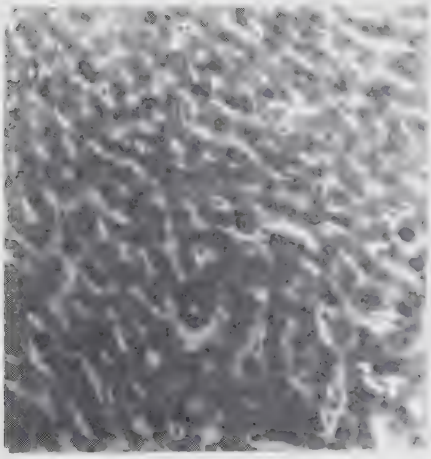

Abb.6 2 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. → Kartoffelstärkekorn (ø ca.8 µ) in einem Sinusoid.
(240 x)

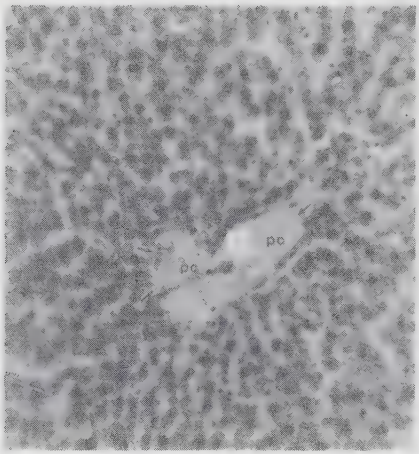

Abb.7 2 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. Kartoffelstärkekorn (ø ca.18 µ) im Zusammenfluß zweier Zentralvenen.

pc = Zentralvene
→ = sinusoidale Zuflüsse

(240 x)

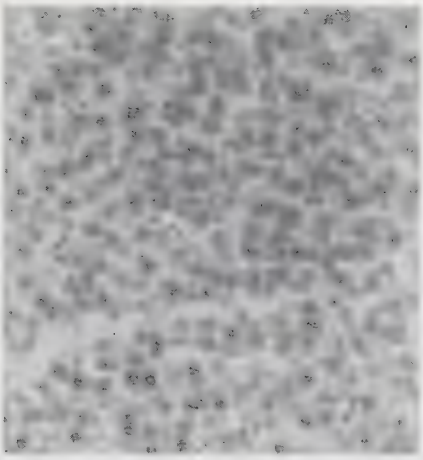

Abb.8 2 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. Kartoffelstärkekorn (ø ca.8 µ) in einem Sinusoid. → = Sinusendothelzellen (240 x)

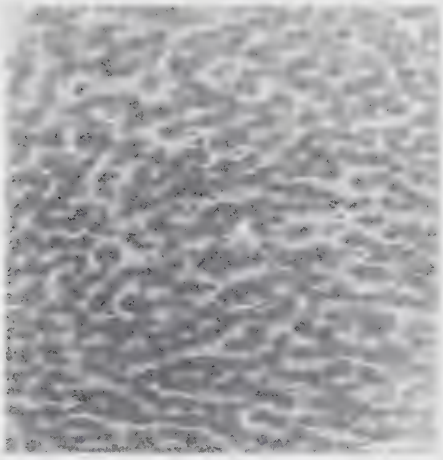

Abb.9 4 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. → Kartoffelstärkekorn (ø ca.10 µ) in einem Sinusoid. (240 x)

3.303 Versuchsgruppe II

4 min nach intraösophagealer Applikation der Stärkesuspension finden sich in 80 mm^3 des Lobus dexter lat. 31 Kartoffelstärkekörner (Abb.19). Es sind überwiegend kleine, vereinzelt mittlere Korngrößen vertreten (Tab.1).

Lokalisation:

1. vereinzelt in einem infrakapsulären Sinusoid,
2. vereinzelt im periportalen Bindegewebe; nie in der Gefäßtrias,
3. nicht embolisierend in den Sinusoiden (Abb.9) zwischen Läppchenperipherie und -zentrum,
4. vereinzelt in einer größeren intrahepatischen Lebervene.

3.304 Versuchsgruppe III

6 min nach intraösophagealer Applikation der Stärkesuspension finden sich in 80 mm^3 des Lobus dexter lat. 20 Kartoffelstärkekörner (Abb.19). Es sind überwiegend kleine, vereinzelt mittlere Korngrößen vertreten (Tab.1).

Lokalisation:

1. nicht unter der Glisson'schen Kapsel,
2. nicht in der Gefäßtrias,
3. nicht embolisierend in den Sinusoiden zwischen Läppchenperipherie und -zentrum,
4. in keinem abführenden Lebergefäß.

3.305 Versuchsgruppe IV

8 min nach intraösophagealer Applikation der Stärkesuspension finden sich in 80 mm^3 des Lobus dexter lat. 56 Kartoffelstärkekörner (Abb.19). Es sind überwiegend kleine, vereinzelt mittlere Korngrößen vertreten (Tab.1).

Lokalisation:

1. vereinzelt in einem infrakapsulären Sinusoid (Abb.10),
2. vereinzelt im periportalen Bindegewebe,
3. nicht embolisierend in den Sinusoiden (Abb.11); auch hier sind vereinzelt in nächster Nähe der Stärkekörner Zellen zu beobachten, wie sie in Versuchsgruppe I beschrieben wurden - in einigen Sinusoiden ist ein intraluminales Maschenwerk zu erkennen, in dem die Stärkekörner verfangen zu sein scheinen (Abb.10);
4. vereinzelt in einer Sammelvene.

Abb.10 8 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. Kartoffelstärkekorn (ø ca.12 µ) in einem infrakapsulären Sinusoid.
⇉ = Glisson'sche Kapsel
→ = intraluminales Maschenwerk
(240 x)

Abb.11 8 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. Kartoffelstärkekorn (ø ca.14 µ) in einem Sinusoid.
(240 x)

3.306 Versuchsgruppe V

10 min nach intraösophagealer Applikation der Stärkesuspension finden sich in 80 mm^3 des Lobus dexter lat. 102 Kartoffelstärkekörner (Abb.19). Es sind kleine und mittlere Korngrößen vertreten (Tab.1).

Lokalisation:

1. vereinzelt unter der Glisson'schen Kapsel,
2. nicht im Periportalfeld,
3. nicht embolisierend in den Sinusoiden zwischen Läppchenperipherie und -zentrum, teilweise von ein oder zwei der beschriebenen Zellen umgeben,
4. vereinzelt in einer größeren intrahepatischen Lebervene (Abb.12).

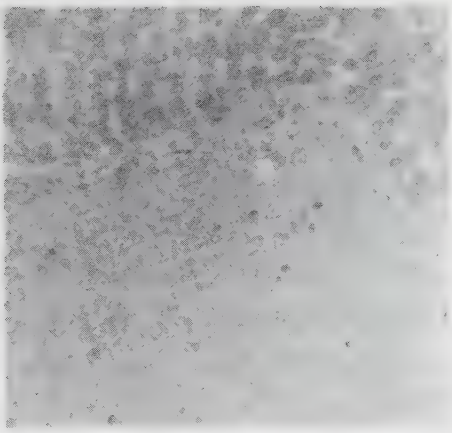

Abb.12 10 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. Kartoffelstärkekorn (ø ca.14 µ) in einer größeren intrahepatischen Lebervene (ø > 600 µ). (240 x)

3.307 Versuchsgruppe VI

12 min nach intraösophagealer Applikation der Stärkesuspension finden sich in 80 mm^3 des Lobus dexter lat. 36 Kartoffelstärkekörner (Abb.19). Es sind überwiegend kleine, vereinzelt mittlere Korngrößen vertreten (Tab.1).

Lokalisation:

1. nicht unter der Glisson'schen Kapsel,
2. vereinzelt im periportalen Bindegewebe,
3. nicht embolisierend in den läppchenzentralen Sinusoiden (Abb.13), teilweise von Zellen umgeben,
4. vereinzelt in einer größeren intrahepatischen Lebervene.

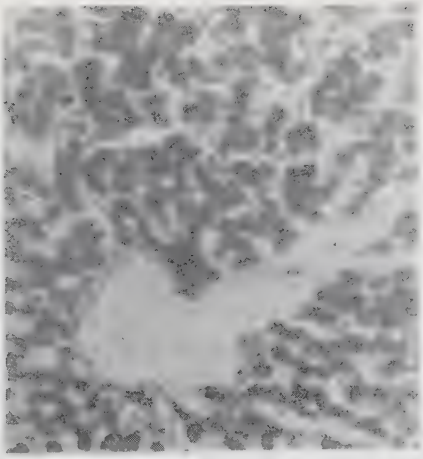

Abb.13 12 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. Kartoffelstärkekorn (ø ca.14 µ) in einem Sinusoid.
pc = Zentralvene
cv = Sammelvene
(240 x)

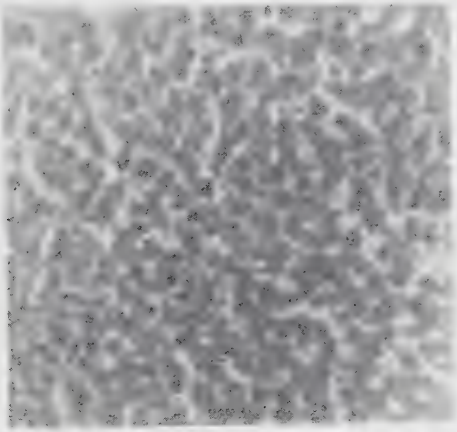

Abb.14 14 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. → Kartoffelstärkekorn (ø ca.8 µ) in einem Sinusoid.
(240 x)

3.308 Versuchsgruppe VII

14 min nach intraösophagealer Applikation der Stärkesuspension finden sich in 80 mm^3 des Lobus dexter lat. 68 Kartoffelstärkekörner (Abb.19). Es sind überwiegend kleine, vereinzelt mittlere Korngrößen vertreten (Tab.1).

Lokalisation:

1. vereinzelt unter der Glisson'schen Kapsel,
2. nicht im Periportalfeld,
3. nicht embolisierend in den läppchenperipheren Sinusoiden (Abb.14), vereinzelt von Zellen umgeben - auch hier ist in einigen Sinusoiden ein intraluminales Maschenwerk erkennbar;
4. vereinzelt in einer Sammelvene bzw. größeren intrahepatischen Lebervene.

3.309 Versuchsgruppe VIII

16 min nach intraösophagealer Applikation der Stärkesuspension finden sich in 80 mm^3 des Lobus dexter lat. 5 Kartoffelstärkekörner (Abb.19). Es handelt sich um mittlere Korngrößen (Tab.1). Lokalisation ausschließlich in Sinusoiden (nicht embolisierend) zwischen Läppchenperipherie und -zentrum.

3.310 Versuchsgruppe IX

18 min nach intraösophagealer Applikation der Stärkesuspension finden sich in 80 mm^3 des Lobus dexter lat. 17 Kartoffelstärkekörner (Abb.19). Es sind nur kleine Korngrößen vertreten (Tab.1). Lokalisation ausschließlich in Sinusoiden (nicht embolisierend) zwischen Läppchenperipherie und -zentrum.

3.311 Versuchsgruppe X

20 min nach intraösophagealer Applikation der Stärkesuspension finden sich in 80 mm^3 des Lobus dexter lat. 11 Kartoffelstärkekörner (Abb.19). Es sind nur kleine Korngrößen vertreten (Tab.1).

Lokalisation:

1. nicht unter der Glisson'schen Kapsel,
2. nicht im Periportalfeld,
3. nicht embolisierend in den läppchenzentralen Sinusoiden,
4. vereinzelt in einer Zentralvene.

3.312 Versuchsgruppe XI

30 min nach intraösophagealer Applikation der Stärkesuspension finden sich in 80 mm^3 des Lobus dexter lat. 8 Kartoffelstärkekörner (Abb.19). Es sind nur kleine Korngrößen vertreten (Tab.1).

Lokalisation:

1. unter der Glisson'schen Kapsel,
2. nicht im Periportalfeld,
3. nicht embolisierend in einigen Sinusoiden zwischen Läppchenperipherie und -zentrum, vereinzelt von Zellen umgeben,
4. vereinzelt in einer Sammelvene.

3.313 Versuchsgruppe XII

60 min nach intraösophagealer Applikation der Stärkesuspension finden sich in 80 mm^3 des Lobus dexter lat. 96 Kartoffelstärkekörner (Abb.19). Es sind kleine, mittlere und vereinzelt große Korngrößen vertreten (Tab.1).

Lokalisation:

1. vereinzelt direkt unter der Glisson'schen Kapsel; in einem Fall ist die Kapsel über dem Korn aufgeworfen und gerissen (Abb.15),
2. vereinzelt im periportalen Bindegewebe,
3. nicht embolisierend in den Sinusoiden von der Läppchenperipherie bis zu dessen Zentrum; zum Teil sind auch hier wieder in Kornnähe Zellen zu beobachten - in einem Präparat (Abb.16) ist ein mittelgroßes Kartoffelstärkekorn von mindestens 4 zellulären Elementen rosettenförmig umlagert; die fast ausschließlich erkennbaren Zellkerne sind der Kornoberfläche konkav angeschmiegt und imponieren durch ihre intensiv dunkle Färbung;
4. in Zentralvenen (Abb.17), Sammelvenen und vereinzelt in größeren intrahepat. Lebervenen.

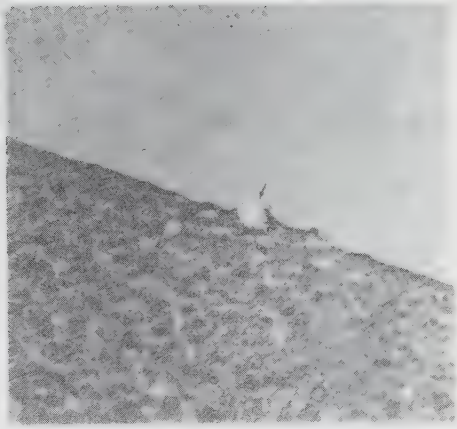

Abb.15 60 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. Kartoffelstärkekorn (ø ca.16 µ) direkt unter der Glisson'schen Kapsel, die über dem Korn aufgeworfen und gerissen ist (→).
(240 x)

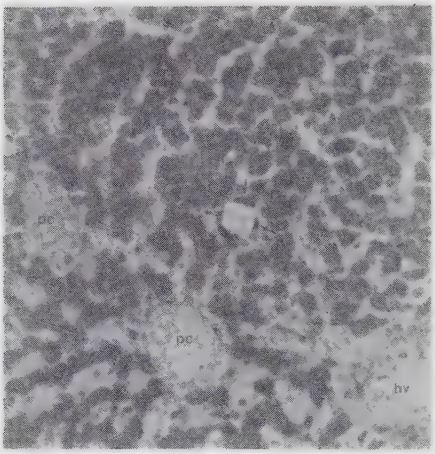

Abb.16 60 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. Kartoffelstärkekorn (ø ca.28 µ) in einem Sinusoid mit rosettenförmiger Anlagerung mehrerer zellulärer Elemente (→).

pc = Zentralvene
hv = größere intrahepatische Lebervene im Anschnitt

(240 x)

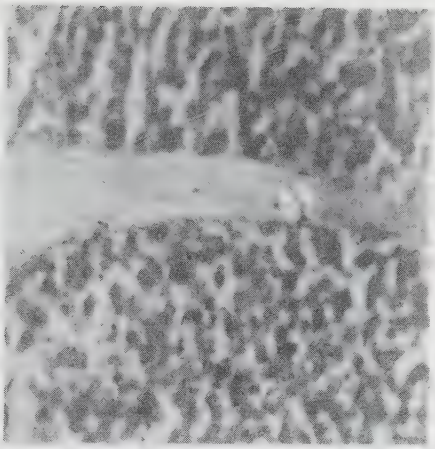

Abb.17 60 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. Kartoffelstärkekorn (ø ca.36/28 µ) in einer Zentralvene. (240 x)

3.314 Versuchsgruppe XIII

90 min nach intraösophagealer Applikation der Stärkesuspension finden sich in 80 mm^3 des Lobus dexter lat. 11 Kartoffelstärkekörner (Abb.19). Es sind nur kleine Korngrößen vertreten (Tab.1).

Lokalisation:

1. nicht unter der Glisson'schen Kapsel,
2. nicht im Periportalfeld,
3. nicht embolisierend in den läppchenzentralen Sinusoiden, vereinzelt von Zellen umgeben,
4. vereinzelt in einer Sammelvene (Abb.18).

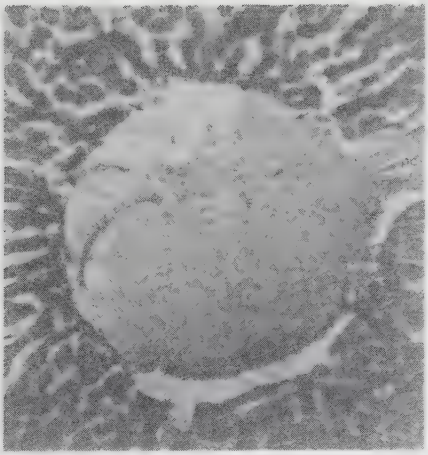

Abb.18 90 min nach intraösophagealer Stärkeapplikation. Kartoffelstärkekorn (ø ca.12 µ) in einer Sammelvene.

pc = Zentralvene
→ = sinusoidale Zuflüsse

(240 x)

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zwischen 2 und 90 Minuten nach intraösophagealer Applikation einer Kartoffelstärkesuspension konnten ausnahmslos Stärkekörner im Lobus dexter lateralis der Rattenleber nachgewiesen werden (Abb.19). Es fanden sich überwiegend kleine, seltener mittlere und nur vereinzelt große Korngrößen (Tab.1). Unabhängig vom gewählten Zeitintervall wurden in den Sinusoiden (ohne Anhalt für eine Embolisierung) am häufigsten, in den abführenden Lebervenen häufiger als in den zuführenden, in den Aa.interlobulares und in den Gallengängen nie Kartoffelstärkekörner gefunden. Auch im periportalen Bindegewebe und direkt unter der Glisson'schen Kapsel traten Stärkekörner auf. In einem Präparat ist das Kapselgewebe über dem Korn aufgeworfen und gerissen (Abb.15).
In unmittelbarer Nähe im Sinusoid gelegener Stärkekörner waren vereinzelt ein oder zwei cytoplasmaarme Zellen mit ovalem oder spindelförmigem Kern zu beobachten (Abb.8). In einem Präparat der Versuchsgruppe XII ist ein mittelgroßes

Kartoffelstärkekorn von 4 zellulären Elementen mit intensiver Kernfärbung rosettenförmig umgeben (Abb.16).

Abb.19 Anzahl persorbierter Stärkekörner in 80 mm^3 des Lobus dexter lateralis zwischen 2 und 90 min nach intraösophagealer Applikation einer Kartoffelstärkesuspension.

Korn-	Minuten nach Stärkeapplikation												
größen	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	30	60	90
klein	+	+	+	+	+	+	+	o	+	+	+	+	+
mittel	(+)	(+)	(+)	(+)	+	(+)	(+)	(+)	o	o	o	+	o
groß	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	(+)	o

Tab.1 Korngrößenverteilung von Kartoffelstärke im Lebergewebe zwischen 2 und 90 min nach intraösophagealer Applikation einer Stärkesuspension.

klein = <15 µ
mittel = 15-30 µ
groß = >30 µ

\+ = überwiegend
(+) = vereinzelt
o = nie

4.0 Diskussion

Mit Ausnahme der Versuchsgruppe O (Kontrolltiere) waren in allen Versuchsgruppen Kartoffelstärkekörner im Lebergewebe des Lobus dexter lateralis nachweisbar. Diese Beobachtung spricht eindeutig für den Übertritt großkorpuskulärer Partikel aus dem Darmtrakt in den Organismus.

Überwiegend wurden kleine (<15 µ), seltener mittlere (15-30 µ) und nur vereinzelt große (>30 µ) Korngrößen beobachtet. Gegenüber der prozentualen Korngrößenverteilung nativer Kartoffelstärke (40) ist eine deutliche Selektion kleiner Korngrößen festzustellen. Dieses entspricht den Befunden im Venenblut (Abb.20):

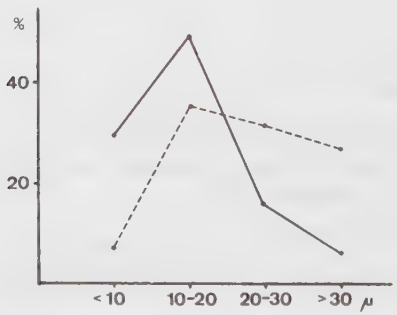

Abb.20 Korngrößenverteilung nativer Kartoffelstärke (←---→) und im Venenblut (←——→) nach Einnahme von 200 g (umgezeichnet aus 40)

Als Ursachen einer derartigen Korngrößenselektion wären zu diskutieren:

1. der primär chylöse Abtransport der Großkörner. Anschließende Embolisierung im Kapillargebiet der Lungen (40) würde diese Stärkekörner von einer weiteren Zirkulation ausschließen;
2. die Embolisierung (36) oder Passage portal abtransportierter Großkörner in hilusnäheren Bezirken der Leber. Nach einer Passage wären wiederum die Lungen ein mögliches Korngrößenfilter.

M a d d e n et al. (24) haben mit Plastikpartikeln definierter Größe die Passierbarkeit mehrerer Organe der Ratte als Maß für den mittleren Durchmesser terminaler Gefäße bestimmt ("limiting vascular diameter"). Nach Injektion in die V.portae fanden sie für die Leber einen Wert von 17,7 µ. Dieser Wert liegt trotz der außerordentlichen Weite der Sinusoide (38) unter dem von Muskel, Lunge und Niere. Allerdings konnte aus der Größenverteilung der abfließenden Partikel auf einen relativ hohen Anteil von Gefäßen mit

überdurchschnittlichem Durchmesser geschlossen werden. Ungeklärt ist, ob es sich hierbei um präformierte veno-venöse Anastomosen oder um spontane Gefäßerweiterungen im Kapillarbereich handelt (8, 9, 31).

Embolisierungen von Kartoffelstärkekörnern im Kapillargebiet des Lobus dexter lateralis konnten nicht beobachtet werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Weite des Kapillarlumens im histologischen Präparat durch Gewebeschrumpfung zunimmt (29, 34) und daher nicht exakt dem intravitalen Durchmesser entspricht. Darüber hinaus sind derartig wechselnde Strömungsverhältnisse bis zur Stase in einzelnen oder Gruppen von Sinusoiden des Leberrandes beobachtet worden (s.u.), daß "temporäre Embolisierungen" (40) der Stärkekörner (im Sinne von Passageverzögerungen ohne Embolisation) nicht auszuschließen sind.

Die Stärkekornanzahl im Leberrandgewebe schwankt beträchtlich (Abb.19). Dieses Ergebnis sowie die

Beobachtung von Kartoffelstärkekörnern in abführenden Lebervenen lassen darauf schließen, daß die Leberperipherie für Partikel der vorgefundenen Korngröße prinzipiell passierbar ist. Als verantwortlich für das zeitliche Schwanken der Stärkekornanzahl kämen folgende Faktoren in Frage:

1. der eigentliche Persorptionsvorgang,
2. das Verhältnis zwischen portalem und chylösem Abtransport,
3. die Verteilung der Stärkekörner im Gefäßsystem und ihre Rezirkulation speziell über die A.hepatica (nicht beobachtet),
4. "temporäre Embolisierungen" der Leberstrombahn durch:
   a. spontane Kaliberschwankungen der Sinusoide (28, 38),
   b. intermittierende Strömung (Wechsel zwischen Strömung und Stase) durch verschiedene Verschlußmechanismen der terminalen Leberstrombahn (21, 28, 38),
   c. eingeschränkte Leberdurchblutung ("restricted state") mit ausschließlicher Per-

fusion der hilären Bezirke (7, 8),
5. Elimination aus dem Lebergefäßsystem,
6. enzymatischer Abbau.

Auch die Wahl des Leberlappens dürfte das Untersuchungsergebnis beeinflussen. Das Blut aus der V.mesenterica sup. und inf. vermischt sich im Pfortaderstamm nicht oder unvollständig und gelangt so separat in den rechten bzw. linken Leberlappen (4).

Außer dem Vorkommen im perivaskulären Bindegewebe war vereinzelt der Durchbruch eines Kartoffelstärkekorns durch die Glisson'sche Kapsel zu beobachten (Abb.15). Artifizielle Verursachung ausgeschlossen, wäre diese Beobachtung eine mögliche Erklärung für das Auftreten von Stärkekörnern in der Peritonealhöhle (40). Eine Elimination ins Gallengangsystem war nicht zu beobachten.

In einigen Präparaten waren in unmittelbarer Nähe im Sinusoid gelegener Kartoffelstärkekörner

ein bis zwei Zellen zu beobachten (Abb.8). Durch Vergleich mit den Zellen in umliegenden Sinusoiden konnten sie als Sinusendothelzellen identifiziert werden. Ihr vereinzelt intraluminales Vorkommen ließ an eine "Zellmobilisation" im Sinne phagozytierender Sinusendothelzellen denken (2, 5, 21, 30). Ähnliches galt für ein in manchen Präparaten erkennbares intraluminales Maschenwerk (Abb.10). Auffallend war allerdings trotz nächster Nähe die Beziehungslosigkeit zwischen Sinusendothelzellen und dem jeweiligen Stärkekorn. Darüber hinaus waren Sinusendothelzellen auch dort intraluminal zu beobachten, wo keine Stärkekörner lagen. E l i a s (14) führt das intraluminale Vorkommen von Sinusendothelzellen auf postmortale Schrumpfungen bzw. Längsschnitte durch eine enge Lakune zurück. Auch bei dem genannten Maschenwerk dürfte es sich um ein Artefakt handeln (3). Es ist daher wahrscheinlich, daß diese Beobachtungen auf methodisch bedingten Zufälligkeiten beruhen.

Einen abweichenden morphologischen Aspekt bietet demgegenüber die Abbildung 16. Ein mittelgroßes

Kartoffelstärkekorn (ø ca. 28 µ) ist von mindestens vier intensiv gefärbten zellulären Elementen rosettenförmig umlagert. Hier ist zu fragen, ob es sich bei diesen Zellen um

1. phagozytierende Sinusendothelzellen
   oder um
2. phagozytierende Zellen anderer Provenienz (6)
   handelt.

Beobachtungen an polymorphkernigen Leukozyten in vitro (33, 37) zeigen unter anderem die Fähigkeit zur Anlagerung an Kartoffelstärkekörner (10, 22). Bei diesem Vorgang handelt es sich nicht um Phagozytose sondern um Thigmotaxis (22, 41). Hierunter wird eine taktile Reizung verstanden, welche die Leukozyten veranlaßt, sich an Oberflächen anzulagern bzw. über sie hinwegzukriechen (13). Darüber hinaus von Belang ist Chemotaxis durch freigesetzte lösliche Dextrine (10).

Sowohl Einmaligkeit als auch Ähnlichkeit des morphologischen Aspekts der Abbildung 16 (60 Minuten nach intraösophagealer Stärkeapplikation) mit

einer 60 Minuten bei 37°C inkubierten Leukozyten/ Kartoffelstärke-Aufschwemmung (22) lassen vermuten, daß es sich auch hier um eine Leukozytenanlagerung handelt. Damit wäre die Möglichkeit gegeben, daß dieses Stärkekorn nach chylösem oder portalem Abtransport bereits ein- oder mehrmals mit dem Blutkreislauf zirkuliert und über die A.hepatica die Leber erneut erreicht hat.

Angesichts dieser Überlegungen erscheint im beobachteten Zeitraum eine Phagozytose von Kartoffelstärkekörnern durch die Sinusendothelzellen der Leber fraglich. Eine Herabsetzung der Phagozytoseaktivität durch voraufgehende dreitägige Nahrungskarenz der Versuchstiere ist allerdings zu berücksichtigen (19, 26).

5.0 Zusammenfassung

Zwischen 2 und 90 Minuten nach intraösophagealer Kartoffelstärkeapplikation wurde Ratten die Leber entnommen. In histologischen Schnitten des Lobus dexter lateralis wurde die Anzahl persorbierter Stärkekörner bestimmt. Ihre Lokalisation im Gewebe wurde anhand bekannter Leberstrukturen aufgeschlüsselt. Eine Phagozytose durch die Sinusendothelzellen der Leber war nicht nachzuweisen.

6.0 Literaturverzeichnis

1. Andrews,W.H.H., B.G.Maegraith: Anatomical and physiological evidence of anastomoses of the hepatic artery and hepatic vein within the mammalian liver
   Nature 171:222 (1953)

2. Asiddao,C.B., J.P.Filkins, J.J.Smith: Metabolic and surface factors governing phagocytosis in the perfused rat liver
   J.Reticuloendothel.Soc. 1: 393 (1964)

3. Aterman,K.: The structure of the liver sinusoids and the sinusoidal cells
   in: Rouiller: The Liver Vol.I 61-136 Academic Press New York - London 1963

4. Becker,V.: Leberstruktur und Blutkreislauf
   Ärztl.Wschr. 11:829-835 (1956)

5. Benacerraf,B.: Functions of the Kupffer cells
   in: Rouiller: The Liver Vol.II 37-62 Academic Press New York - London 1964

6. Bennett,B.: Isolation and cultivation in vitro of macrophages from various sources in the mouse
   Amer.J.Path. 48:165-181 (1966)

7. Brauer,R.W.: Liver circulation and function
Physiol.Revs. 43:115-213 (1963)

8. Daniel,P.M., M.M.L.Prichard: Variations in the circulation of the portal venous blood within the liver
J.Physiol. 114:521-537 (1951)

9. Delaney,J.P.: Arteriovenous anastomotic blood flow in the mesenteric organs
Amer.J.Physiol. 216:1556-1561 (1969)

10. Delaunay,A., J.Lebrun, M.Barber: Factors involved in 'chemotactism' of leucocytes in vitro
Nature 167:774-775 (1951)

11. Donders,F.C.: Untersuchungen über den Übergang fester Moleküle in das Gefäßsystem
Z.Rat.Med., N.F., Vol.I 415-427 (1851)

12. Eberhard,R.F.: Versuche über den Übergang fester Stoffe von Darm und Haut aus in die Säftemasse des Körpers
Z.Rat.Med., N.F., Vol.I 406-415 (1851)

13. Ehrich,W.: Die Entzündung
in: Büchner, Letterer, Roulet: Handbuch der allgem. Pathologie, 7.Bd., Teil 1 Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956

14. Elias,H., J.C.Sherrick: Morphology of the liver
Academic Press
New York - London 1969

15. Field,C.D., W.H.H.Andrews: Structure of the hepatic vascular system
Bibl.Anat. 9:141-145 (1967)

16. Hase,T., J.Brim: Observation on the micro-circulatory architecture of the rat liver
Anat.Rec. 156:157-174 (1966)

17. Herbst,G.: Das Lymphgefäßsystem und seine Verrichtungen
Vandenhoeck u. Ruprecht
333-337
Göttingen 1844

18. Hirsch,R.: Über das Vorkommen von Stärkekörnern im Blut und im Urin
Z.exp.Path.Ther. 3:390 (1906)

19. Juhlin,L.: The effect of starvation on the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system
Acta Physiol.Scand. 43:262 (1958)

20. Jung,S.: Grundlage für die Zucht und Haltung der wichtigsten Versuchstiere
Gustav Fischer Verlag
Stuttgart 1962

21. Knisely,M.H., E.H.Bloch, L.Warner: Selective Phagocytosis I

Microscopic observations concerning the regulation of the blood flow through the liver and other organs and the mechanism and rate of phagocytic removal of particles from the blood

Kgl.Danske Vidensk.Selsk. Biol.Skr. IV, Nr.7 1-93 (1948)

22. Kosenow,W.: Praktische Funktionsprüfungen lebender Leukozyten

Mschr.Kinderhk. 102:131-133 (1954)

23. Kostorz,R.: Über die Läppchenabgrenzung in der Leber der Säugetiere

Anat.Anz. 83:121-149 (1936)

24. Madden,R.E., A.Paparo, M.Schwartz: Limiting vascular diameters in various organs - as determined by microspheres

Arch.Surg. 96:130-137 (1968)

25. Marfels,F., Moleschott,J.: Der Übergang kleiner fester Theilchen aus dem Darmcanal in den Milchsaft und das Blut

Wien.med.Wschr. 4:817 (1854)

26. Megirian,R.: Reduced food intake and phagocytosis by the reticulo-endothelial system

J.Reticuloendothel.Soc. 1: 333 (1964)

27. Oesterlen,F.: Über den Eintritt von Kohle und anderen unlöslichen Stoffen vom Darmcanal aus in die Blutmasse

Z.Rat.Med. Vol.V 434-439 (1846)

28. Peters,Th.: Vitalmikroskopische Beobachtungen über Durchblutungsregulationen in der Rattenleber
Acta hepat. 4:28-35 (1956)

29. Pfuhl,W.: Die Leber
in: Möllendorff: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen
5.Bd., Teil 2
Verlag von Julius Springer
Berlin 1932

30. Pisano,J.C., J.P.Filkins, N.R.Di Luzio: Phagocytic and metabolic activities of isolated rat Kupffer cells
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 128: 917-922 (1968)

31. Prinzmetal,M., E.M.Ornitz, B.Simkin, H.C.Bergman: Arterio-venous anastomoses in liver, spleen, and lungs
Amer.J.Physiol. 152:48-52 (1948)

32. Rappaport,A.M.: Acinar units and the pathophysiology of the liver
in: Rouiller: The Liver
Vol.I 265-328
Academic Press
New York - London 1963

33. Robineaux,R.: Mouvements cellulaires et fonction phagocytaire des granulocytes neutrophiles
Etude dynamique de la phagocytose bactérienne, virale, minérale et cellulaire
Rev.hémat. 9:364-402 (1954)

34. Romeis,B.: Mikroskopische Technik
16. Auflage 1968
R.Oldenbourg Verlag
München - Wien

35. Seidemann,J.: Stärke-Atlas
Paul Parey Verlag
Berlin - Hamburg 1966

36. Seneviratne,R.D.: Physiological and pathological responses in the blood-vessels of the liver
Quart.J.Exptl.Physiol. 35: 77-110 (1949)

37. Siess,M.: Biologische und pharmakologische Beeinflussung der Leukozytenfunktion
Z.exp.Med. 120:139-158 (1953)

38. Stefenelli,N.: Die terminale Strombahn und die Mikrozirkulation der Rattenleber im Intravitalmikroskop
Wien.klin.Woschr. 82:573-579 (1970)

39. Verzár,F.: Aufsaugung und Ausscheidung von Stärkekörnern
Biochem.Z. 34:86 (1911)

40. Volkheimer,G.: Persorption
in: Bartelheimer, Kühn, Becker, Stelzner: Gastroenterologie und Stoffwechsel, Band 2
Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1972

41. Wendt,F.: Funktionen der Leukozyten
in: Heilmeyer u. Hittmair:

Handbuch der gesamten
Hämatologie
Verlag von Urban und
Schwarzenberg
München-Berlin-Wien
1957

42. Williams,R.C.,
H.H.Fudenberg: Phagocytic mechanisms in
health and disease

Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1972

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. med. G. V o l k h e i m e r für die freundliche Überlassung des Themas. Gleichzeitig gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. V. B e c k e r für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes im Pathologischen Institut des Klinikum Westend, Berlin.

Lebenslauf

Am 5. Mai 1947 wurde ich, Wolfgang Gaebel, als Sohn des Kammermusikers Hans-Joachim Gaebel und seiner Ehefrau Gerda, geb. Töpke, in Braunschweig geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich in Braunschweig die Grundschule, anschließend die dortige Neue Oberschule, an der ich 1966 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1966 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich 1967 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1968 die ärztliche Vorprüfung und am 17. August 1972 die ärztliche Prüfung.

B. Ladewig · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistraße 106
Tel.: 312 88 85 · 313 81 98